

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表2001-524839

(P2001-524839A)

(43)公表日 平成13年12月4日(2001.12.4)

(51)Int.Cl.⁷
 A 6 1 M 1/02
 B 0 1 D 15/08
 61/28
 71/26
 71/38

識別記号
 5 4 0

F I
 A 6 1 M 1/02
 B 0 1 D 15/08
 61/28
 71/26
 71/38

テマコード(参考)

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 45 頁) 最終頁に統く

(21)出願番号 特願平9-532039
 (86)(22)出願日 平成9年3月7日(1997.3.7)
 (85)翻訳文提出日 平成10年9月8日(1998.9.8)
 (86)国際出願番号 PCT/US97/04126
 (87)国際公開番号 WO97/32653
 (87)国際公開日 平成9年9月12日(1997.9.12)
 (31)優先権主張番号 60/013,135
 (32)優先日 平成8年3月8日(1996.3.8)
 (33)優先権主張国 米国(US)

(71)出願人 ショストラ ベントレイ インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 プエルト リコ 00610,
 アナスコ, インダストリアル ゾーン, ケー
 エム 1. 0, ロード 402 ノース
 (72)発明者 マクレア, ジェームス, シー.
 アメリカ合衆国 84047 ユタ州 ミッド
 ヴェール サウス 300 ウエスト 6864
 (72)発明者 ポールソン, スティファニー
 アメリカ合衆国 84047 ユタ州 ミッド
 ヴェール サウス 300 ウエスト 6864
 (74)代理人 弁理士 山本 秀策

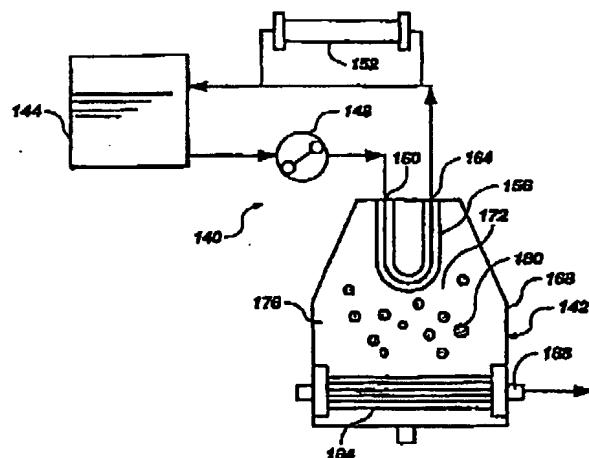
最終頁に統く

(54)【発明の名称】 選択的膜/吸着手法による自己血液の回収

(57)【要約】

患者から血液を回収する方法と装置が開示されている。心肺バイパス回路、心臓切開用回路、または直接患者に接続された血液回収および/または血液処理回路が、限外ろ過により水分、液体、および低分子量溶質を除去するための血液濃縮器、および例えばヘパリンのような特定の溶質を除去するための血漿分離器から構成されている。血液を回収する組合せ装置は、血漿室溶液、および血液を受け取り血漿を通して血漿室溶液に合流させ、かつ処理された血漿を再び血液回路に再ろ過して投入するための中空纖維血漿分離膜、そして血漿中の特定溶質と接触して特定溶質を結合する選択的吸着剤、ならびに血漿から水分、液体、および低分子量成分を除去する限外ろ過膜から構成される。

図 6



【特許請求の範囲】

- 患者から流出する血液を回収し、血液中の機的溶質を選択的に除去し、かつ、水分、液体および低分子量溶質を除去することのできるシステムであつて、該システムは、
 - あるしきい値以上の分子量を有する溶質と細胞から成る群から特定の成分を残し、水分、液体、ならびに前記しきい値以下の分子量の溶質を除去するための前記しきい値を有する多孔性限外ろ過膜により構成される血液濃縮器および
 - 以下のように構成される、前記血液から中空纖維製血漿分離膜を通じて、対流的かつ拡散的に血漿を血漿室に移送し、そこで吸着剤を利用して非標的溶質から標的溶質を選択的に除去し、繰り返して非標的溶質を再び前記血液に移送することにより、標的溶質を血液から選択的に除去する第1の溶質除去装置、

(i) 血漿室溶液で充填され、比較的均一な圧力下で前記血漿室溶液中の血漿を自由に循環させ、平衡させ、または相互作用させるための密閉型血漿室、

- 入口部および出口部を有し、前記密閉型血漿室内の前記血漿溶液に浸漬されるべく構成された、中空纖維製血漿分離膜、
 - 前記標的溶質を結合するための親和性を有し、前記密閉型血漿室に収容されている少なくとも一種類の吸着剤、
 - 前記血漿分離膜の前記入口部および出口部を前記血漿室内に確保し、比較的均一な血漿圧力を保持するため前記血漿室を密閉する手段、

- 前記血漿を入口部から、血漿分離膜を通じて、出口部から外へと循環させる手段、および
 - 前記血液濃縮器を前記第1の溶質除去装置と接続させ液体が両者の間に流れ、かつ前記患者から受取り、かつ前記患者に血液を戻すことができる手段を備えることを特徴とするシステム。

- 前記血液濃縮器の前記多孔性限外ろ過膜は複数の中空纖維から成ること

【特許請求の範囲】

- 前記多孔性限外ろ過膜の分子量しきい値は約10,000から100,000の範囲にあることを特徴とする請求項1に記載のシステム。
- 前記多孔性限外ろ過膜は、ポリアクリロニトリル、ポリスルファン、ポリメチルメタクリレート、セルロースアセテート、セルロースジセテート、およびセルローストリアセテートから成る群から選択された物質から作られることを特徴とする請求項3に記載のシステム。
- 前記中空纖維血漿分離膜は平行な中空纖維の束より成ることを特徴とする請求項1に記載のシステム。
- 前記吸着剤の大きさと構成が血漿分離膜を透過できないことを特徴とする請求項5に記載のシステム。
- 前記血液分離膜を構成している中空纖維は、血漿は血漿室溶液へ通しても、血液の血球や血小板は中空纖維内に保留在するのに適正な孔径を有する血液適合性材料から作られていることを特徴とする請求項6に記載のシステム。
- 前記膜の孔径は約0.01μmから1.0μmの範囲にあることを特徴とする請求項7に記載のシステム。
- 前記血液分離膜の前記中空纖維はポリプロピレン、セルロースジアセテート、ポリカーボネート、ポリビニルクロライド、ポリビニルアルコール、ポリメチメタクリレート、ポリエチレン、ポリスルファンおよびポリエチレンビニルアルコールから成る群から選択された材料から成ることを特徴とする請求項8に記載のシステム。
- 吸着剤は基体上に固定されたリガンドから構成され、かつ前記リガンドは酵素、生体組織、組織片、細胞、抗体、ペプチド、高分子、核酸、レクチン、抗水化物、およびキラート剤から成る群から選択されるものであることを特徴とする請求項9に記載のシステム。
- 前記吸着剤はヘパリンと親和性を有することを特徴とする請求項10に記載

載のシステム。

12. 前記基体はアガロースであることを特徴とする請求項11に記載のシス

テム。

13. 吸着剤はポリ-L-リジン結合したアガロースであることを特徴とする請求項12に記載のシステム。

14. 前記血液濃縮器と前記第1の溶質除去装置は、血液濃縮および標的溶質の除去を同時に操作するために構成されていることを特徴とする請求項1に記載のシステム。

15. 前記血液濃縮器と前記第1の溶質除去装置は、濃縮および標的溶質の除去を逐次的に操作するために構成されていることを特徴とする請求項1に記載のシステム。

16. 前記血液濃縮器は入口孔と出口孔を有し、前記血液濃縮器の出口孔は前記第1の溶質除去装置の入口部に接続されており、血液が血液濃縮器を通過する際に水分、液体、および低分子量の溶質の除去が行われて濃縮された血液となり、次に該濃縮血液は前記第1の溶質除去装置を通過する際に標的溶質が除去されることを特徴とする請求項1に記載のシステム。

17. 前記血液濃縮器は入口孔と出口孔を有し、前記血液濃縮器の出口孔は前記第1の溶質除去装置の入口部に接続されており、血液が前記第1の溶質除去装置を通過する際に標的溶質の除去が行われ標的溶質除去済み血液となり、次にその標的溶質除去済み血液が前記血液濃縮器を通してする際に水分、液体、および低分子量の溶質が除去されることを特徴とする請求項1に記載のシステム。

18. 前記血液室溶液は電解質であることを特徴とする請求項1に記載のシステム。

19. 前記限外ろ過膜は前記密閉型血液室内に含まれ、前記血液から限外ろ過により水分、液体、および低分子量溶質を除去することができることを特徴とする請求項1に記載のシステム。

20. 第2の溶質除去装置をさらに含み、該第2の溶質除去装置は、

(i)

血液室溶液で充填され、比較的均一な前記圧力下で血液室溶液の

中の血漿を自由に循環させ、平衡させ、また相互作用させるための密閉型血液室

(ii) 入口部と出口部を有し、前記密閉型血液室内の血液溶液に浸漬されるべく構成された、中空纖維製の前記血液分離膜、

(iii) 前記標的溶質を結合するための親和性を有し、前記密閉型血液室に収容されている少なくとも一種類の吸着剤、

(iv) 血液分離膜の前記入口部と出口部を前記血液室内に確保し、比較的均一な血液室圧力を保持するため前記血液室を密閉する手段、および

(v) 血液を、前記入口部から前記血液分離膜を通つて前記出口部から外へと循環させる手段であつて、前記第1の溶質除去装置の血液室は前記第2の溶質除去装置の血液器の入口孔に接続され、前記血液濃縮器の出口孔は前記第2の溶質除去装置の出口孔は前記第2の溶質除去装置の血液室に接続され、前記血液濃縮器を通つて血液室に接続され、血液は前記第1の溶質除去装置から血液濃縮器を通つて前記第2の溶質除去装置に流れる間に、限外ろ過によって前記血液から水分、液体、および低分子量の溶質が除去され、かつ、前記第1の溶質除去装置の前記出口部が前記第2の溶質除去装置の入口部に接続されており、血液は両者の間を流れることができる循環手段を備えることを特徴とする請求項1に記載のシステム。

21. 標的溶質を親和性を有する吸着剤に結合することにより前記標的溶質を血液中から除出し、限外ろ過によって水分、液体、および低分子量溶質を除去する装置であつて、

(a) 血液室溶液で充填され、比較的均一な圧力下で前記血液室溶液中の血

漿を自由に循環させ、平衡させ、また相互作用させるための密閉型血液室、

(b) 入口部と出口部を有し、前記密閉型血液室内の前記血液溶液に浸漬されるべく構成された、中空纖維製血液分離膜、

(c) 標的溶質を結合するための親和性を有し、前記密閉型血液室に収容されている少なくとも一種類の吸着剤、

(d) 前記血液分離膜の前記入口部と出口部を前記血液室内に確保し、

比較的均一な血漿室圧力を保持するため前記血漿室を密閉する手段、および

- (e) 前記密閉された血漿室に置かれて前記血漿室溶液中に混濁される多孔質限外ろ過膜で、かつ特定のしきい値の分子量を有し、しきい値以下の分子量の水分、液体、および溶質を通過させ、しきい値以上の分子量の溶質を保留するとともに、限外ろ過膜を通過した水分、液体、および溶質を排出させる手段を有する手段外ろ過膜、および
- (f) 前記血液を前記入口部に循環させる手段であつて、水分、液体および低分子量の溶質を含む前記血漿が血液から分離されて対流的かつ拡散的に前記血漿分離膜を通して血漿室溶液に移送され、そこで親和性を有する前記吸着剤を使用して標的溶質の非標的溶質からの選択的分離が行われ、その後非標的溶質は膜を通して再び血液に送られ、前記出口部から送り出される循環手段を備えることを特徴とするシステム。

22. 血液中から標的溶質を選択的に除去し、水分、液体、および低分子量溶質を除去するために、患者から出る血液を回収するシステムであつて、

- (a) 入口孔、出口孔および多孔質限外ろ過膜から成り、前記限外ろ過膜は特定のしきい値の分子量を有し、細胞およびしきい値以上の分子量を有する群から成る群から選択された成分を保留し、水分、液体、およびしきい値以下の分子量を有する溶質を血液または血漿から除去する血液濃縮器、
- (b) 以下のように構成される、血液から血漿を分離して中空纖維血漿分離膜を通して対流的かつ拡散的に血漿室に移送し、そこで吸着剤を使用して標的溶質を非標的溶質から選択的に除去し、かつ非標的溶質を血漿分離膜を通して血液により標的溶質を前記血液から選択的に除去する第1と第2の溶質除去装置、

- (i) 血漿室溶液で充填され、比較的均一な圧力下で前記血漿室溶液中の血漿を自由に循環させ、平衡させ、また相互作用させるための密閉型血漿室構成された、中空纖維製の前記血漿分離膜、
- (ii) 入口部と出口部を有し、前記密閉型血漿室内の血漿室溶液に満たされるべく構成された、中空纖維製の前記血漿分離膜、

(iii) 前記標的溶質を結合するための親和性を有し、前記密閉型血漿室に収容されている少なくとも一種類の吸着剤、

- (iv) 前記血漿分離膜の前記入口部と出口部を前記血漿室内に確保し、比較的均一な血漿室圧力を保持するため前記血漿室を密閉する手段、
- (v) 前記血液を前記入口部、前記血漿分離膜を通して、前記出口部から外へと循環させる手段、および
- (c) 血漿が前記第1の溶質除去装置から前記血液濃縮器を通して前記第2の溶質除去装置に流れ、水分、液体、および低分子量溶質が限外ろ過によって血漿から除去されるようにされた、前記第1の溶質除去装置の血液濃縮器の入口孔に接続する手段と前記血液濃縮器の出口孔を前記第2の溶質除去装置に接続する手段、および前記第1の溶質除去装置の出口部を前記第2の溶質除去装置の入口部に接続し血液が両者の間に流れ得るようにした手段、および
- (d) 前記第1と第2の溶質除去装置を患者に接続して血液を患者から受け取り、患者に戻す手段を備えることを特徴とするシステム。

23. 標的溶質および水分、液体、および低分子量溶質を血液から選択的に除去するための方法であつて、該方法は、

- (a) 以下のように構成されるシステムを提供する、
 - (1) しきい値以上の分子量を有する溶質と細胞から成る群から選択された成分を残し、水分および液体ならびにそのしきい値以下の分子量の溶質を除去するための特定のしきい値を有する多孔質限外ろ過膜により構成される血液濃縮器、および
 - (2) 以下のように構成される、血液から血漿を中空纖維製血漿分離膜を通して対流的かつ拡散的に血漿室に移送し、そこで吸着剤を使用して標的溶質を非標的溶質から選択的に除去し、かつ非標的溶質を血漿分離膜を通して血液により標的溶質を前記血液から選択的に除去する第1と第2の溶質除去装置、
- (b) 以下のように構成される、血液から血漿を分離して中空纖維血漿分離膜を通して対流的かつ拡散的に血漿室に移送し、そこで吸着剤を使用して標的溶質を非標的溶質から選択的に除去し、かつ非標的溶質を血漿分離膜を通して血液により標的溶質を前記血液から選択的に除去する第1と第2の溶質除去装置、

溶質から選択的に除去し、かつ非標的溶質を血漿分離膜を通して血液に戻すことにより標的溶質を前記血液から選択的に除去する第1の溶質除去装置、

により標的溶質を前記血液から選択的に除去する第1の溶質除去装置、

(ii) 血漿室溶液で充填され、比較的均一な圧力下で前記血漿室構成された、中空纖維製の前記血漿分離膜、

溶液の中の血漿を自由に循環させ、平衝させまた相互作用させるための密閉型血漿室、

- (ii) 入口部と出口部を有し、前記密閉型血漿室内の血漿溶液に浸漬されるべく構成された、中空纖維製の前記血漿分離膜、

(iii) 前記標的溶質を結合するための親和性を有し、前記密閉型血漿室に收容されている少なくとも一種類の吸着剤、

- (iv) 前記血漿分離膜の前記入口部と出口部を前記血漿室内に確保し、比較的均一な血漿室圧力を保持するため前記血漿室を密閉する手段、

(v) 前記血漿を前記入口部から、前記血漿分離膜を通して前記出口部から外へと循環させる手段、および

(vi) 前記血漿濃縮器を前記第1の溶質除去装置と接続して液体が両者の間に流れ、また前記血漿濃縮器と前記第1の溶質除去装置を前記患者と接続して血液を前記患者から受取り、また患者に血液を戻す手段、

(b) 前記血液を循環させる前記手段により、血液を供給源から前記入口部に送り、前記血漿分離膜を通過したのち前記出口部から送出する際に、血液を前記血液から分離し、前記血漿分離膜を通して前記血漿分離膜の入口部から前記血漿室溶液に対する流動的かつ拡散的に移送するのに適した流量と速度で行うようにする、

(c) 前記血漿室溶液中の前記血漿を前記吸着剤と接触させて、前記標的溶質が前記吸着剤に選択的に結合するようにする、

(d) 前記非標的溶質が抗原的かつ対流的移送により前記血漿室溶液から前記血漿分離膜を通して、前記血漿分離膜で保留されている血液の中に移動し、さらに前記装置の外に排出されるようにする、

(e) 前記血液または血漿を前記血液濃縮器に通し、前記多孔質膜外の過膜により水分、液体、およびしきい値以下の分子量を有する溶質を前記血液または血漿から取り出し、一方前記膜外過膜は、細胞およびしきい値以上の分子量を有する溶質を前記血液または血漿に保留することを特徴とする方法。

24. 前記血液濃縮器の前記多孔性膜外過膜は複数の中空纖維から成ることを特徴とする請求項23に記載の方法。

25. 前記多孔性膜外過膜の分子量しきい値は約10,000から100,000の範囲であることを特徴とする請求項24に記載の方法。

26. 前記多孔性膜外過膜は、ポリアクリロニトリル、ポリスルフォン、ポリメチルメタクリレート、セルロースアセテート、セルロースジアセテート、およびセルローストリアセテートから選択された物質から作られることを特徴とする請求項25に記載の方法。

27. 前記中空纖維血漿分離膜は、平行な中空纖維の束より成ることを特徴とする請求項23に記載の方法。

28. 前記吸着剤の大きさと構成が前記血漿分離膜を透過できないことを特徴とする請求項27に記載の方法。

29. 前記血漿分離膜を構成している中空纖維は血漿が血漿室溶液を通過しても、前記血液中の血球や血小板は前記中空纖維内に保留下のような適正な孔径を有する血液適合性材料から作られていることを特徴とする請求項28に記載の方法。

30. 前記膜の孔径は約0.01μmから1.0μmの範囲であることを特徴とする請求項29に記載の方法。

31. 前記血漿分離膜の前記中空纖維はポリプロピレン、セルロースジアセテート、ポリカーボネート、ポリビニルクロライド、ポリアルコール、ポリメチルメタクリレート、ポリエチレン、ポリスルホンおよびポリエチレンビニルアルコールから成る群から選択された材料から成ることを特徴とする請求項30に記載の方法。

32. 吸着剤は基体上に固定されたリガンドから構成され、かつ前記リガンドは酵素、生体組織、組織片、細胞、抗体、ペプチド、高分子、核酸、レクチン、炭水化物、およびキレート剤から成る群から選択されたものであることを特徴とする請求項31に記載の方法。

33. 前記吸着剤はヘパリンと親和性を有することを特徴とする請求項32に記載の方法。

能の方法。

34. 前記基体はアガロースであることを特徴とする請求項33に記載の方法。

35. 吸着剤はポリーリジン結合したアガロースであることを特徴とする請求項34に記載の方法。

36. 前記血液濃縮器と前記第1の溶質除去装置は血液濃縮および標的溶質の除去の同時操作ために構成されていることを特徴とする請求項23に記載の方法。

37. 前記血液濃縮器と前記第1の溶質除去装置は順次血液濃縮および標的溶質の除去のために構成されていることを特徴とする請求項23に記載の方法。

38. 前記血液濃縮器は入口孔と出口孔を有し、前記血液濃縮器の出口孔は前記第1の溶質除去装置の入口部に接続されていて、血液は血液濃縮器を通過する

際に水分、液体、および低分子量の溶質の除去が行われ濃縮血液となり、次に前記濃縮血液は前記第1の溶質除去装置により標的溶質が除去されることを特徴とする請求項23に記載の方法。

39. 前記血液濃縮器は入口孔と出口孔を有し、前記血液濃縮器の出口孔は前記第1の溶質除去装置の入口部に接続されていて、血液が前記第1の溶質除去装置を通過する際に標的溶質の除去が行われ濃縮血液となり、次に前記濃縮血液は前記第1の溶質除去装置をさらに含められ、前記血液から限外ろ過により水分、液体、および低分子量溶質を除去することができることを特徴とする請求項23に記載の方法。

記標的溶質除去

去済み血液は前記血液濃縮器により水分、液体、および低分子量の溶質が除去されることを特徴とする請求項23に記載の方法。

40. 前記血液室溶波は電解質であることを特徴とする請求項23に記載の方法

。 41. 前記限外ろ過膜は前記密閉型血漿室内に含められ、前記血漿から限外ろ過により水分、液体、および低分子量溶質を除去することができることを特徴とする請求項23に記載の方法。

42. 第2の溶質除去装置をさらに含み、該装置は、

(i) 血漿室溶波で充填され、比較的均一な前記圧力下で血漿室溶波の中の血漿を自由に循環させ、平衡させ、また相互作用させるための密閉型血漿室

(ii) 入口部と出口部を有し、前記密閉型血漿室内の血漿溶波に漫濫されるべく構成された、中空繊維製の前記血漿分離膜、
(iii) 前記標的溶質を結合するための親和性を有し、前記密閉型血漿室に吸着されている少なくとも一種類の吸着剤、

(iv) 血漿分離膜の前記入口部と出口部を前記血漿室内に確保し、比較的均一な血漿差圧力を保持するため前記血漿室を密閉する手段、および

(v) 血液を前記入口部から、前記血漿分離膜を通して、前記出口部から外へと循環させる手段であつて、前記第1の溶質除去装置の血漿室は前記血液濃縮器の入口孔に接続されおり、前記血液濃縮器の出口孔は前記第2の溶質除去装置から血液濃縮器を経由して、前記第1の溶質除去装置の入口孔は前記第2の溶質除去装置に流れると同時に、限外ろ過により前記血液から水分、液体、および低分子量の溶質が除去され、かつ、前記第1の溶質除去装置の前記出口部が前記第2の溶質除去装置の入口部に接続されており、血液は両者の間を流れることができるものである循環手段を備えることを特徴とする請求項23に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

選択的導入/吸着手法による自己血液の回収

本出願は1996年3月8日出願の、米国仮特許出願第60/013,135号の利益を主張する。

出願の背景

本発明は手術やその他の医学的処置の期間中、血液の正味損失を減少させるために血液を回収し、血漿から溶質を選択的に除去するシステムと方法に関するものである。更に具体的には、本発明は全または血漿から余分な水分およびまたは液体を除去し、さらに薬剤(例えばヘパリン)、自己抗体、トキシン、抗原、血漿成分、および脂質(例えばコレステロール)等の溶質を血漿から除去して、処理された血液を患者に直接投与したり、または後に投与できるように保存するためのシステムと方法に関する。

心肺バイパス(CPB)を伴う重大な心臓手術中の患者は大量の血液を損失することができるので、血液損失が大量な場合、患者は相同血液製品の投与を必要とすることがある。相同血液製品は時に入手困難なことがあり、また血液中に病原体を媒介することもある。

手術中の血液の損失量を減少させ、相同血液の投与の必要性を減少させるために、いくつかの手術中血液回収すなわち自己輸血が試みられてきた。これらの方法の中には、薬剤(例えばアプロチニン、エーエミノカブロン酸)の投与、血液縮変形型限外ろ過、細胞洗浄、術中自己輸血のための術前自己輸血、および処理済み流出血液の自動輸血等が含まれる。J. Boldtら「心臓手術における血液の節約—細胞分離対血液ろ過」(Blood Conservation in Cardiac Operations—Cell Separation Versus Hemofiltration)、97 J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 632 (1989); Y. Nakamuraら、「心臓手術におけるセルセイバーと限外ろ過非輸血の比較」(Comparative Study of Cell Saver and Ultrafiltration in Cardiac Surgery)、97 J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 49 Ann. Thorac. Surg. 973 (1990); J. Boldtら、「心臓手術における血液の節約のための6種類の血液ろ過装置」(Six Different Hemofiltration Devices for Blood Conservation in Cardiac Surgery)、51 Ann. Thorac. Surg. 747 (1991)

).D.

Tixier et al.、「心臓手術における血液の節約：単純な方法と傾向」(Blood Saving in Cardiac Surgery:Simple Approach and Tendencies)、6 Perfusion 265 (1991); Y. Iuら、「心臓手術における血液節約の効率向上」(Maximizing Blood Conservation in Cardiac Surgery)、Perfusion Life 14 (July 1994); R. Breyerら、「冠動脈バイパス手術中のセルセイバーと限外ろ過の比較」(A Comparison of Cell Saver Versus Ultrafilter During Coronary Artery Bypass Operations)、90 J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 736 (1985); P. Page、「血液濾過のための限外ろ過体細胞洗浄」(Ultrafiltration Versus Cell Washing for Blood Concentration)、22 J. Extra-Corp. Tech. 142 (1990); H. Johnsonら、「心肺バイパス残留血液の回収の比較：セルセイバー対血液濾過器」(Comparative Analysis of Recovery of Cardiopulmonary Bypass Residual Blood:Cell Saver vs. Hemocentrator)、26 J. Extra-Corp. Tech. 194 (1994); J. Morris & Y. Tan、「自動輸血：現在普及している積極的血液節約法には得るところがあるだろうか？」(Autotransfusion: Is There a Benefit in a Current Practice of Aggressive Blood Conservation?)、58 Ann. Thorac. Surg. 502 (1994)。これら技術のうち、血液濃縮と細胞洗浄が最も普通に行われている方法である。

血液濃縮または限外ろ過は、全血の血漿部分から水分および低分子量の溶質を抽出する。この過程において、凝固カクードに参与するタンパク質も含め、血漿タンパクは、比較的変化を受けることが多い。一般に、血液濃縮器は小型で、コンパクトで、廉価で、大掛かりな改造なしに既存のCPB回路に増設することができる。血液濃縮の欠点は、組織片を除去することができないと、従って術中に採集した流出血液は、最初にろ過器に通さないと、すなわち、心臓切開タングクに通さないと血液濃縮器を用いて処理することはできない。さらに、血液濃縮では血液からヘパリンが除去されないので、たとえ水分が除去されても、血液は完全にヘパリン化されたままである。もう一つの欠点は、無血腔ヘモグロビンは溶血の結果生じ、腎臓に対して毒性を持つことが知られているが、これを血液濃縮ろ過器では効果的に除去することができない。

細胞洗浄は血液濃縮の一つの方法であり、全血を生理食塩水で洗浄しながら離心分離する方法である。細胞洗浄は粗繊維、無血漿ヘモグロビン、およびヘパリンを除去するため、この方法は流出血液にもCPB回路や心臓切開タンクに残留する血液にも使用することができる。細胞洗浄の主な欠点は、血漿タンパクの全部が凝固タンパク質も含め

て捨てられてしまうことである。また、血小板も捨てられてしまう。さらに、細胞洗浄はその過程専用に遠心分離機を含む装置を別個に必要とする。従って、細胞洗浄過程は血液濃縮より費用が高くなる。さらに、この過程中で複数タンパク質が除去されるので、細胞洗浄後に補充物を投与する必要もある。

Shettigarらの米国特許第5,211,850号公報は、血液から溶質を除去するための血液濃度吸着剤装置について説明している。この装置は、密閉された血漿室の中に入れた吸着剤を含んでいる電解液に浸漬されたリ字型の中空纖維の東から構成されている。血液は導入部を通して流入し、血漿の血漿室への浸透が生じる。血漿中の溶質は吸着剤に結合する結果、血漿室内で選択的に除去される。浄化された血漿は次に、逆ろ過により膜に再び進入する。

S. Ashiらの米国特許第4,071,444号公報は人工腎に用いられる可搬式「平板」リニアクタを開示している。この装置の密閉された外箱は、その内部が一連の柔軟な膜でいくつかの小部屋に分かれており、一部は血液を受取り、他の一部は、水分、活性炭、リン酸ジルコニウム、酸化ジルコニウムおよび血液から膜を通して抽出したウレアとクレアチニンを吸収するためのウレアーゼやその他の吸着剤を含む溶液を受け取るようになっている。

S. Ashiによる米国特許第4,348,283号公報は人工腎または人工腎または体外質量移送装置に使われる透析装置を説明している。この装置は複数の透析ユニットに分かれしており、その各々がガスケットをはさんで設けられた2枚の半透性膜を有し、両膜間に血液室が形成されている。これらの透析装置ユニットを互いに隔壁し、膜を支持するためにスペーサーが使われている。透析装置ユニット間の空間が透析室を構成し、その中に活性炭、カルシウム一塩素充填セオライト、ウレアーゼ等の吸着剤が収容されている。

Ashiiによる米国特許第4,581,141号公報は尿毒症性物質を除去するための透析材と方法について教えており、その場合の透析材は炭、カルシウム高充填セオライト陽イオン交換体、高純度ウレアーゼ、メチルセルロースのような沈殿防止剤、および酸性の脂肪族カルボキシル酸樹脂を含む水分性スラリーから成る。

Ashiiによる米国特許第4,661,246号公報は、装置の中で血液を送るために装置の透析側にポンプを備えた透析装置を開示している。この装置には透析材の净化のために吸着剤カラムが設けられており、その吸着剤カラムには活性炭、固定されたウレアーゼ、

リン酸ジルコニウム陽イオン交換体、および酸化ジルコニウム陽イオン交換体が含まれている。

Ashiiによる米国特許第5,277,820号公報は毒素を除去するために血液を体外処理する装置と方法について説明している。そのような毒素の除去には吸着剤懸濁液が使われているが、その懸濁液は活性炭のような粉末表面吸収剤、生理電解質、アンモニアイオン等を取り除くための陽イオン交換体およびプロビレングリコールまたはポリビニルビロドリンのポリオキシアルキレンのような高分子流動誘導相から成る。シスプラチニヒメトキセートは、この方法で除去することができます。

これらの装置と方法は、いずれも血液濃縮と血液から特定の溶質を取り除く機能を欠いている。

以上の事実を考慮すると、全血または血漿から不必要的水分および/または液体を除去し、凝固タンパク質を含む血漿タンパク質を保存し、無血漿ヘモグロビンとヘパリンおよびその他の標的分子を除去し、かつ、高価な独立した装置を必要とし、その運用に操作者の増員を必要とする従来の技術と異なり、廉価で既存のCPBに容易に組み得るか、またはCPBと併用できるようなシステムと方法を開発することは、その技術における重要な進歩であると見なされるであろう。

発明が解決しようとする課題

本発明の目的の一つは、血液の損失が大きい心臓手術または他の医療において術中に血液損失量を少なくするシステムと方法を提供することにある。

また、本発明のもう一つの目的は、全血から余計な水分および/または液体を除去するとともに、凝固タンパク質を含む血漿タンパク質の損失を少なくできるようなシステムと方法を提供することにある。

本発明のもう一つの目的は、血液の損失が大きい心臓手術または他の医療において血液損失量を少なくするとともに、ヘパリン、無血漿ヘモグロビン、および活性化された特定のホルモンまたはタンパク質のような溶液を減少させたり、除去することのできるシステムおよび方法を提供することにある。

本発明のさらにもう一つの目的は、心臓手術中の血液の損失を少なくするシステムと方法であって、しかも廉価で、簡便で、既存のCPB回路に組込むことができるようなシステムと方法である。

(ii) 構成

第1の溶質除去装置、

これらの目的およびその他の目的は、患者から流出する血液を回収し、血液中の特定溶質、水分、液体および低分子溶質を除去することができるようなシステムを提供することで達成でき、そのようなシステムは次の構成要素から成る。

(a) 血液あるいは血漿から、特定のしきい値以上の分子量を有する溶質と細胞から成る群から選択された成分を廃し、水分と液体ならびにそのしきい値以下の分子量の溶質を除去するための、そのしきい値を有する多孔質外ろ過膜により構成される血液濃縮器、および

(b) 以下のように構成される、中空纖維の血液分離膜を通して、血液から血漿を対流的かつ拡散的に血漿室に移送し、そこで吸着剤を利用して標的溶質を選択的に除去してから非標的溶質を再び血液に移送することにより達成される。

第1の溶質除去装置、

(i) 血漿室溶液で充填され、比較的均一な圧力下で血漿室溶液の中の血漿を自由に循環させ、平衡させ、また相互作用させるための密閉型血漿室、

(ii) 入口部と出口部を持ち、密閉型血漿室内の血漿溶液に浸漬されるべく構成された、中空纖維でできた血液分離膜、

(iii) 標的溶質を結合するための親和性があり、密閉型血漿室に收容されている少なくとも一種類の吸着剤、

(iv) 血漿分離膜の入口部と出口部を血漿室内に確保し、比較的均一な血漿室圧力を保つため血漿室を密閉するための手段、

(v) 入口部から、血漿分離膜を通して、出口部から外へと血液を循環させる手段、および

(c) 血液濃縮器を第1の溶質除去装置と接続して両者の間に液体が流れ、また血液濃縮器と第1の溶質除去装置を患者と接続して患者から血液を受取り、また患者に血液を戻すことができるような手段。

ここで、血液濃縮器の多孔質外ろ過膜は、分子量しきい値が約10,000ないし100,000の範囲にある複数の中空纖維から構成されることが望ましい。望ましい材料としては、ポリアクリロニトリル、ポリスルホン、ポリメチルメタクリレート、セルロースセテート、セルロースジャセテート、およびセルローストリアセテートが含まれる。

テムと方法を提供することにある。

ここで、中空纖維血漿分離膜は、血漿が血漿室溶液に流出することは許容するが、中空纖維内の血液からの血球や血小板は中空纖維内に保留在するに適する大きな孔を有する、血液適合性のある材料で作られている平行な中空纖維の束から構成されていることが望ましい。血漿分離膜中の孔径は、約0.01μmから1.0μmの間にあり、血漿分離膜はポリプロピレン、セルロースジアセテート、ポリカーボネート、ポリビニルクロライド、ポリメチルメタクリレート、ポリエチレン、ポリスルホンおよびポリエチレンビニルアルコールから成る群から選択される材料で作られることが望ましい。

吸着剤は血漿分離膜を透過できないような大きさと構成でなければならない。吸着剤は基本上に固定されたリガンドから成り、リガンドは群衆、生体組織、組織片、細胞、抗体、ペプチド、高分子、核酸、レクチン、炭水化物、およびキレート剤から成る群から選択される一種類である。望ましい実施例においては、吸着剤はヘパリンと親和力を有し、基体はアガロースである。特に望ましい実施例の場合、吸着剤はポリ-L-レジン結合アガロースである。

血液濃縮器と溶質除去装置とは、血液濃縮と標的溶質の除去とを同時にを行うかまたは血液濃縮と標的溶質の除去とを逐次的にを行うように構成することができる

またシステムは血液透析、すなわち水分、液体および低分子量の溶質の除去を血液で行つてもよいし、または血漿で行つてもよい。血漿から水分、液体、および低分子量の溶質を除去するために、多孔性限外ろ過膜は溶質除去装置の血漿室内に設置してもよいし、または第2の溶質除去装置を設けて2つの血漿室を結ぶ中間に血液透析器を設置してもよい。

よつて、親和性のある吸着剤に結合させることにより、選択的に除かれて、限外ろ過によって水分、液体、および低分子量の溶質を除去する装置は下記のように構成される。

- (a) 血漿室溶液で充填され、比較的均一な圧力下で血漿室溶液中の血漿室を自由に循環させ、平衡させ、また相互作用させるための密閉型血漿室、
- (b) 入口部と出口部を有し、密閉型血漿室内の血漿溶液に浸漬されるべく構成された、中空纖維製の血漿分離膜、
- (c) 標的溶質を結合するための親和性があり、密閉型血漿室に収容されている少なくとも一種類の吸着剤、

(d) 血漿分離膜の入口部と出口部を血漿室内に確保し、比較的均一な血漿室圧力を保つため血漿室を密閉する手段、および
 (e) 密閉された血漿室に置かれて血漿室溶液中に浸漬されるよう構成された多孔性限外ろ過膜で、しかも特定の分子量しきい値を有し、そのしきい値以下の分子量の水分、液体、および溶質を通過させ、しきい値以上の分子量の溶質を保留するとともに、限外ろ過膜を通過した水分、液体、および溶質を排出させる手段を有する限外ろ過膜、および

(f) 血液を入口部に循環させ、水分、液体および低分子量の溶質を含む血漿が血液から分離されて対流的かつ塩酸的に血漿分離膜を通して血漿室溶液に移送され、そこで親和性のある吸着剤を使用して標的溶質の非標的溶質からの選択的分離が行われ、その後非標的溶質は膜を通して再び血液に送られ、出口部から送り出される手段。

さらに、血液中から標的溶質を選択的に除去し、水分、液体、および低分子量溶質を除去するために、患者から出る血液を回収するシステムは下記のように構

成される。

(a) 入口孔、出口孔および多孔質限外ろ過から成り、その限外ろ過膜は特定のしきい値の分子量を有し、細胞およびしきい値以上の分子量を有する溶質から成る群から選択された分子を保留し、水分、液体、およびしきい値以下の分子量を有する溶質を血液または血漿から除去するような血液濃縮器、

(b) 血液から血漿を分離して中空纖維血漿分離膜を越えて対流的かつ塩酸的溶質を血液から選択的に除去する第1と第2の溶質除去装置で各々が下記のように構成されるもの、

- (i) 血漿室溶液で充填され、比較的均一な圧力下で血漿室溶液の中の血漿を自由に循環させ、平衡させ、また相互作用させるための密閉型血漿室、
- (ii) 入口部と出口部を持ち、密閉型血漿室内の血漿溶液に浸漬されるべく構成された、中空纖維でできた血漿分離膜、
- (iii) 標的溶質を結合するための親和性を持ち、密閉型血漿室に収容されている少なくとも一種類の吸着剤、

(iv) 血漿分離膜の入口部と出口部を血漿室内に確保し、比較的均一な血漿室圧力を保持するため血漿室を密閉する手段、

(v) 入口部から、血漿分離膜を通つて、出口部から外へヒト血液を循環させる手段、および

(c) 血漿が第1の溶質除去装置から血液濃縮器を通過して第2の溶質除去装置に流入し、限外ろ過により水分、液体、および低分子量溶質が血漿から除去されるようにされた、第1の溶質除去装置の血漿室を血液濃縮器の入口孔に接続する手段、ならびに血液濃縮器の出口孔を第2の溶質除去装置に接続する手段、および第1の溶質除去装置の出口部を第2の溶質除去装置の入口部に接続し、両者の間に血液が流れ得る手段、および
 (d) 第1と第2の溶質除去装置を患者に接続して患者から血液を受け取り、患者の間に血液が流れ得る手段、および

者に戻す手段。

標的溶質、水分、液体、および低分子量溶質を血液から選択的に除去する方法は、以下のように構成されたもので、

(a) 該方法を構成を有するシステムは、

(1) しきい値以上の分子量を有する溶質と細胞から成る群から選択された成分を保留させ、水分および液体ならびにそのしきい値以下の分子量の溶質を除去するための特定のしきい値を有する多孔質限外ろ過膜により構成される血液濃縮器、および

(2) 以下のように構成される。血液から血漿を中空纖維製の血液分離膜を通して対流的かつ拡散的に血漿室に移送し、そこで吸着剤を利用して標的溶質を非選択的に除去してから非標的溶質を再び血液に戻すことにより、標的溶質を血液から選択的に除去する第1の溶質除去装置、

(1) 血漿室溶液で充填され、比較的均一な圧力下で血漿室溶液の中の血液を自由に循環させ、平衡させ、また相互作用させるための密閉型血漿室、

(ii) 入口部と出口部を有し、密閉型血漿室内の血漿溶液に浸漬されるべく構成された、中空纖維製の血液分離膜、

(iii) 標的溶質を結合するための親和性を有し、密閉型血漿室に收容されている少なくとも一種類の吸着剤、

(iv) 血液分離膜の入口部と出口部を血漿室内に確保し、比較的均一な血漿圧力を保持するため血漿室を密閉する手段、

(v) 血液を入口部から、血液分離膜を通して、出口部から外へと循環させる手段、および

(3) 血液濃縮器と第1の溶質除去装置と接続して液体が両者の間に流れ、また患者に血液を戻すことができる手段を含み、
(b) 血液を循環させる手段により、血液を供給源から入口部に送り、血液分離膜を通過したのち出口部から送り出す際に、血液から対流的かつ拡散的に血液を分離して血液分離膜を通して血漿室溶液の入口部から血漿室溶液を送り込む

のに適した流量と流速で行うようにすること、
(c) 血漿室溶液中の血漿を吸着剤と接触させて、標的溶質が吸着剤に選択的に結合するようになること、

(d) 非標的溶質が、拡散的かつ対流的移送により血漿室溶液から血漿分離膜を通して血漿分離膜で保留されている血液の中に移動し、さらに装置の外に出されるようになること、
(e) 血液または血漿が血液濃縮器を通して、水分、液体、およびしきい値以下の分子量を有する溶質を多孔質限外ろ過膜により血液または血漿から取り出し、一方限外ろ過膜は細胞およびしきい値以上の分子量を有する溶質を血液または血漿に保留することを特徴とする。

図面の簡単な説明

図1は従来の技術によるDPR回路の概略図である。

図2は血液濃縮器と溶質除去装置から成る本発明に基づく血液回路の実施例の概略図である。

図3は本発明に基づく溶質除去装置の概略図である。

図4は本発明に基づく血液濃縮器の別の実施例の概略図である。

図5は本発明に基づく血液回収回路のさらに別の実施例の概略図である。

図6は本発明に基づく特定の溶質を除去するための吸着剤を有する血液分離器と血液濃縮のための限外ろ過膜を有する複合装置の概略図である。

発明の詳細な説明

自己血液を回収するための本システムならびに方法を開示し説明する前に、実施例、過程の行程、および材料は多少異なることがあり得るため、本発明はここに開示する特定の実施例、過程行程、および材料に限定されないことが理解されなければならない。また、ここで使用される用語は特定の実施例のみを説明する目的で使われるものであり、それによって限定されるものではなく、本発明はここに添付した特許請求の範囲およびそれに同等なものによってのみ限定されることが理解されなければならない。

本明細書および請求項目で記述されるものは、特に断らない限り、複数である